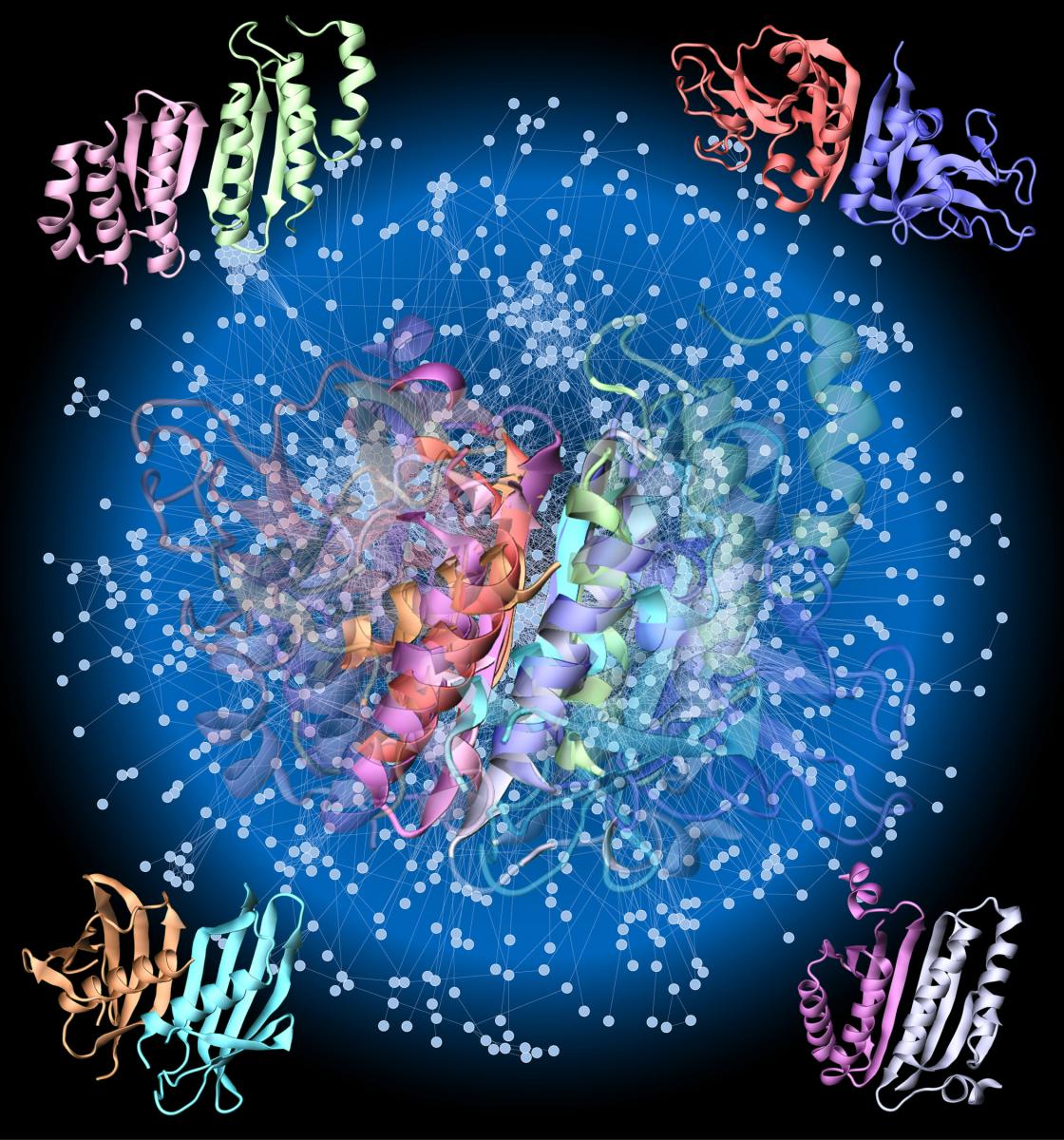
[**Systems Biology in Drug Development**](http://biotech-ntua.wikispaces.com/Systems+Biology+in+Drug+Development)



Ελευθερίου Χρήστος

Θεμέλαρος Αντώνης

**ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ**

1. Εισαγωγή........................................................................................................ σελίδα 3
2. Omics μεγάλη πυγή παραγωγής και ανάδειξης δεδομένων..........................σελίδα 7
3. Μοντέλα υπολογιστών: από τα μονοπάτια στη φυσιολογία της νόσου φυσιολογία....................................................................................... ..............σελίδα 8
4. Χρησιμοποιώντας πολύπλοκα συστήματα κυττάρων για την ανάλυση και τη μοντελοποίηση της βιολογίας....................................................................σελίδα 12
5. Συμπεράσματα................................................................................................σελίδα 16

* ΠΑΡΑΡΤΙΜΑ 1 : εικόνες..................................................................................σελίδα 18
* ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2 : πίνακες................................................................................σελίδα 23

**Εισαγωγή**

Το ανθρώπινο γονιδίωμα περιέχει περίπου 3 δις ζευγάρια Βάσεων (Α, Τ, C, G) που βρίσκονται στα 23 ζευγάρια χρωματοσωμάτων στον πυρήνα του κυττάρου. Κάθε χρωματόσωμα περιέχει εκατοντάδες έως και χιλιάδες γονιδίων που μεταφέρουν τις οδηγίες για τη σύνθεση των πρωτεϊνών. Το ανθρώπινο γονιδίωμα υπολογίζεται ότι έχει 30.000-40.000 γονίδια. Χαρτογράφηση είναι ο ακριβής προσδιορισμός της θέσης του κάθε γονιδίου στο χρωματόσωμα και ο καθορισμός αλληλουχίας είναι ο προσδιορισμός της ακριβούς σειράς των βάσεων. Στις 23 Απριλίουτου 2003 ανακοινώθηκε η τελική έκδοση για το Πρόγραμμα του Ανθρώπινου Γονιδιώματος, στην οποία το κοινό έχει ελεύθερη πρόσβαση και παρέχει πληροφορίες απαραίτητες για την έρευνα (καλύπτεται το 99% του γενώματος, υπάρχουν λιγότερα από 400 κενά και έχει ακρίβεια 1 λάθος ανά 10.000 βάσεις). Στην ανατολή λοιπόν της μεταγονιδιωματικής εποχής, όπως αυτή χαρακτηρίζεται

μετά τη χαρτογράφηση ολόκληρου του ανθρώπινου γονότυπου (όπως και εκείνης τουλάχιστον άλλων 20 οργανισμών), το επίκεντρο της Βιολογικής έρευνας μετατοπίζεται σταδιακά από την ποιοτική ανάλυση των Βιολογικών μηχανισμών στον ποσοτικό προσδιορισμό όσον αφορά:

• τα επίπεδα έκφρασης του γονότυπου ενός οργανισμού

• τον τρόπο με τον οποίο αυτή η έκφραση ρυθμίζεται

• τις συνέπειες των παραπάνω ενεργειών στο επίπεδο της πρωτεϊνικής

έκφρασης και

• τους τρόπους με τους οποίους οι πρωτεΐνες δρουν ταυτόχρονα ή συνεργατικά

σε διαφορετικά Βιοχημικά μονοπάτια, τα οποία δύναται να οριστούν

ως λειτουργικά δίκτυα που συντηρούν και αναπτύσσουν Βιολογικές

πληροφορίες.

Μεγάλες Βιολογικές Βάσεις δεδομένων έχουν δημιουργηθεί, οι οποίες ήδη λειτουργούν και είναι προσΒάσιμες μέσω του διαδικτυου, για την αποθήκευση του τεράστιου όγκου των σχετικών με τα διαφορετικά επίπεδα της Βιολογικής έρευνας πληροφοριών. Μερικές από αυτές τις Βάσεις δεδομένων είναι οι εξής:

• MIAME-ArrayXpress του Ευρωπαϊκού Ινστιτούτου Βιοπληροφορικής

(ΕΒΙ/ΕΜΒΟ).

• Gene Expression Omnibus του NCBI, που αφορά στην έκφραση γονι-

διακών πληροφοριών.

• LocusLink, που αφορά την εύστοχη χαρτογράφηση της γονιδιακής

αλληλουχίας ενός οργανισμού, στο αντίστοιχο τοπικό χρωμόσωμα.

• UCSF, που αφορά την ανάλυση της διάρθρωσης των γονιδιακών αλληλουχιών.

• SWISSPROT, που αφορά τις πληροφορίες της πρωτεομικής.

• BRENDA, που αφορά τις ιδιότητες της κινητικής των ενζύμων των αντίστοιχων

πρωτεϊνών.

• KEGG, που αφορά την ορθή αποτύπωση και λειτουργική αντιστοίχιση

των γονιδίων σε ξεχωριστά Βιοχημικά μονοπάτια.

• QUICKGo και AmiGo, που αφορούν τη δημιουργία λειτουργικών γονιδιακών

οντολογιών σύμφωνα με τις οποίες τα γονίδια κατηγοριοποιούνται

σε ομάδες Βάση των Βιολογικών τους δράσεων.

Στη βιολογική έρευνα έχει γίνει το πέρασμα από τη γενετική στη γενωμική και γενικότερα στην εποχή των -omics (-ομικη), δηλαδή χρησιμοποιούνται πλέον οι όροι γενωμική αντί της γενετικής, πρωτεομική αντί της πρωτεϊνικής, μεταβολομική αντί της μεταβολικής. Με άλλα λόγια το αντικείμενο μελέτης πλέον είναι η ταυτόχρονη μελέτη όλων των γονιδίων, όλων των πρωτεϊνών και όλων των μεταβολιτών του κάθε συστήματος. Ακόμη η έρευνα στηρίζεται πλέον σε έννοιες όπως: Τα κύτταρα κάθε τύπου στο σώμα περιέχουν στον πυρήνα τους DNA και η διαφοροποίηση σε κάθε τύπο κυττάρου, που θα δώσει, π.χ., μυϊκό ιστό ή ένα όργανο όπως το συκώτι, προέρχεται από γονίδια που εκφράζονται, είναι «ON».

Αυτά που εκφράζονται σε κάποιο μικρότερο βαθμό ή δεν εκφράζονται καθόλου είναι «OFF».Μέχρι πριν από μερικά χρόνια, οι επιστήμονες εφάρμοζαν τεχνικές όπως κλωνοποίηση, μετάλλαξη, αλληλούχηση, χαρτογράφηση κ.ά., σε ένα ή μερικά γονίδια. Στις μέρες μας απαιτείται η ταυτόχρονη μελέτη όλων ή τουλάχιστον πολλών γονιδίων σε ένα μόνο πείραμα. Η μελέτη των κυττάρων και των οργανισμών πρέπει να γίνεται «ολιστικά». Η βιολογία περνά από την αναγωγική στη στοχαστική περίοδο.Η ποσοτικοποιημένη μελέτη των βιοδιεργασιών ως ολοκληρωμένων συστημάτων κι όχι ως μεμονωμένων τμημάτων συνιστά το μέλλον της βιολογίας στον 21ο αιώνα. Το Πρόγραμμα του Ανθρώπινου Γονιδιώματος έχει χαρτογραφήσει το σύνολο σχεδόν των γονιδίων που περιέχονται στο ανθρώπινο DNA και αποτελεί τη βάση για τη συσχέτιση τους με την πρωτεϊνοσύνθεση, τη

μεταβολική ρύθμιση και τις φυσιολογικές λειτουργίες στον άνθρωπο. Έως τώρα, η πρόοδος για την κατανόηση του τρόπου με τον οποίο τα συγκεκριμένα αυτά μέρη αλληλεπιδρούν μεταξύ τους ώστε να διαμορφώνουν συστήματα που εκτελούν πολύπλοκες βιολογικές λειτουργίες, ακολουθεί έναν αργό ρυθμό. Η πολυεπίπεδη θεώρηση ενός συστήματος, είναι απαραίτητη για την κατανόηση της δυναμικής πολυπλοκότητας που υποκρύπτει η φυσιολογία των κανονικών και των παθολογικών καταστάσεων.

Η εντυπωσιακή ανάπτυξη της μοριακής βιολογίας έχει οδηγήσει στη δημιουργία μιας ολοκληρωμένης αποτύπωσης της χαρτογράφησης των λειτουργιών της ζωής. Η επόμενη πρόκληση που αναδύεται είναι η κατανόηση των αλληλεπιδράσεων μεταξύ των αναρίθμητων υποκυτταρικών συστατικών. Η γνώση του Ανθρώπινου Γονιδιώματος και η πρόσφατη πρόοδος στα πεδία της πρωτεομικής, η γνώση δηλαδή της λειτουργικής συμπεριφοράς και της δομής όλων των πρωτεϊνών που συμμετέχουν σε ένα υπό μελέτη σύστημα, της ανάλυσης των μεταβολικών δικτύων (μεταβολομική) και στην τεχνολογία των μικρο-συστοιχιών του DNA (γενωμική), η γνώση του πόσο και ποια γονίδια υπέρ- ή υπό- εκφράζονται αναδεικνύουν την αναγκαιότητα της συστημικής ενσωμάτωσης των δεδομένων των πειραμάτων και της θεωρίας, ώστε να αποκωδικοποιηθεί η λειτουργία της ζωής. Στη βιολογία συστημάτων, επιστημονικά πεδία που δεν συνδέονται μεταξύ τους, όπως η χημεία, η βιοχημεία, η μοριακή βιολογία, η κυτταρική φυσιολογία και η λειτουργία των πολυκυτταρικών οργανισμών, ενοποιούνται μέσω υπολογιστικών πρότυπων, μοντέλων, σύμφωνα με τις αρχές της εφαρμοσμένης μηχανικής. Στόχο της συστημικής ή βιολογίας συστημάτων αποτελεί η ακριβής πρόβλεψη και ο προσδιορισμός της συμπεριφοράς των βιολογικών συστημάτων. Το παραπάνω προαπαιτεί την ικανότητα της περιγραφής όλων των αποκρίσεων των στοιχείων που ορίζει το σύστημα χρησιμοποιώντας:

1. Συστημικές, γενετικές και περιβαλλοντικές διαταραχές ενός πρότυπου συστήματος.

2. Την ακριβή παρακολούθηση όλων των αποκρίσεων που συνεπάγονται οι παραπάνω διαταραχές σε επίπεδο γονιδιακό, πρωτεϊνικό, πληροφοριακό για τα διάφορα προκύπτοντα μονοπάτια καθώς και φαινοτυπικό.

3. Την ενσωμάτωση αυτών των μετρήσεων σε μια δυναμική δομή πληροφοριών.

4. Τη διατύπωση και τον επαναληπτικό έλεγχο των μαθηματικών μοντέλων που περιγράφουν το σύστημα, με τον αντίστοιχο τρόπο που ένας μηχανολόγος σχεδιάζει και ελέγχει ένα πολύπλοκο κύκλωμα, επιτρέποντας τελικά τη χρήση αυτών των πρότυπων μοντέλων στην πρόβλεψη τωναποτελεσμάτων κάποιων διαφορετικών διαταραχών. Η παραπάνω στρατηγική αλληλεπίδραση ανάμεσα στην υπόθεση και τη διαπίστωση αποτελεί ένα καίριο χαρακτηριστικό της βιολογίας των συστημάτων.

Οι πρόσφατες εξελίξεις άνοιξαν τους ορίζοντες σε νέους προβληματισμούς αναφορικά με τη μοναδικότητα των γονιδίων να ελέγχουν τα κληρονομικά χαρακτηριστικά. Όπως αναφέρθηκε επανειλημμένα, τα γονίδια του ανθρώπινου γονιδιώματος βρέθηκαν να είναι περίπου 30.000-40.000, όχι και πολύ περισσότερα από τα γονίδια μιας μύγας, της δροσόφιλας, κι όμως αναφερόμαστε σε διαφορές ανάμεσα στο τελειότερο ίσως ον του πλανήτη και σε μια μύγα. Να σημειωθεί ότι τα γονίδια του πεύκου υπολογίζονται σε 100.000. Δεν μπορούμε πλέον να μιλούμε για την ευθύνη ενός ή μερικών γονιδίων για την

εμφάνιση κάποιων χαρακτηριστικών, αλλά για τη δυναμική συνεργασία δεκάδων ή εκατοντάδων από αυτά, ακόμη τη γνώση του πόσα από αυτά υπέρ- εκφράζονται πόσα υπό- εκφράζονται και σε ποιο βαθμό. Οι πληροφορίες λοιπόν που προκύπτουν από το πρόγραμμα του ανθρώπινου γονιδιώματος δίνουν ελπίδες σχετικά με την αντιμετώπιση πολλών ασθενειών. Νέοι φιλόδοξοι στόχοι προσδιορίζονται, όπως αυτοί της εξατομικευμένης θεραπείας, της θεραπείας δηλαδή που θα στηρίζεται στη γνώση του γονι-

διώματος του ασθενή και όχι σε εμπειρικές προσεγγίσεις, και της φαρμακογενωμικής, του σχεδιασμού δηλαδή φαρμάκων ή κατάλληλων δοσολογιών ειδικά για τον συγκεκριμένο ασθενή στηριζόμενοι στη γνώση του γονιδιώματός του. Ακόμη τα σύγχρονα διαγνωστικά εργαλεία οδηγούν στη δυνατότητα προσυμπτωματικών ελέγχων με προφανή ευεργετήματα λόγω της πρώιμης διάγνωσης όσον αφορά τον ασθενή.

Η ελπίδα της ταχείας μετάφραση των «γονιδίων σε φάρμακα» έχει αποτύχει στην πράξη λόγο της πολυπλοκότητας της βιολογίας των νόσων, και επειδή η ανάπτυξη φαρμάκων πρέπει να καθοδηγείται από γνώσεις σχετικά με τις βιολογικές αντιδράσεις. Η συστημική βιολογία αποσκοπεί στο να περιγράψει και να κατανοήσει την λειτουργία των πολύπλοκων βιολογικών συστημάτων και τελικά να αναπτύξει μοντέλα πρόβλεψης ανθρώπινων ασθενειών. Παρά το γεγονός ότι σημαντικά μοντέλα μοριακού επιπέδου των ανθρώπινων κυττάρων και των λειτουργιών των ιστών τους αποτελούν ένα μακρινό στόχο, οι προσπάθειες της βιολογίας συστημάτων επηρεάζουν ήδη τη διαδικασία ανακάλυψης και ανάπτηξης φαρμάκων. Μεγάλης κλίμακας μετρήσεις γονιδίων, πρωτεϊνών και μεταβολιτών ('omics') επιταχύνουν σημαντικά τη δημιουργία υποθέσεων και τις δοκιμές σε μοντέλα ασθενειών. Προσομοιώσεις με τη χρήση ηλ.υπολογιστών ενσωματώνουν τη γνώση και τις απαντήσεις σε επίπεδο συστήματος και οργάνου συμβάλοντας στο να δωθεί προτεραιότητα στους στόχους και στο σχεδιασμό των κλινικών δοκιμών. Αυτοματοποίηση του πολύπλοκου συστήματος πρωτογενών ανθρώπινων και βασισμένων στα κύτταρα ανιχνεύσεων, έχει σχεδιαστεί για να μπορεί να συλλάβει αναδυόμενες ιδιότητες που μπορούν να ενσωματώσουν ένα ευρύ φάσμα ασθενειών σχετικών με την ανθρώπινη βιολογία στη διαδικασία ανακάλυψης φαρμάκων, ενημερώνοντας για τους στόχους και την επικύρωση ενώσεων και οδηγώντας στη βελτιστοποίηση και στην επιλογή των κλινικών ενδείξεων . Αυτές οι προσεγγίσεις της συστημικής βιολογίας υπόσχονται να βελτιώσουν τη λήψη αποφάσεων για την ανάπτυξη φαρμάκων.

Η ανακάλυψη φαρμάκων και η συστημική βιολογία ουσιαστικά ξεκίνησαν μαζί: στην παραδοσιακή ιατρική , τα φυτικά φάρμακα ανακαλύπτονταν μέσω των άμεσων ή τυχαίων παρατηρήσεων σε ασθενείς, δηλαδή τα πιο σύνθετα βιολογικά συστήματα που υπάρχουν. Με την έλευση της χημείας στα τέλη του 1800 και στις αρχές του 1900, τα παράγωγα των φυσικών προϊόντων και στη συνέχεια τα νέα συνθετικά χημικά άρχισαν να χρησιμοποιούνται για την ανακάλυψη φαρμάκων. Ο προσημπτωματικός έλεγχος όμως υπήρχε ακόμη στο περιβάλλον της πολύπλοκης φαρμακευτικής βιολογίας. Τα περισσότερα φαρμακευτικά προϊόντα του σήμερα προέρχονται άμεσα ή έμμεσα από τέτοιες αρχικές μεθόδους συστημικής βιολογίας στην ανάπτυξη φαρμάκων. Ωστόσο, λόγο της αύξησης της ταχύτητας και των αναμενομένων πλεονεκτημάτων της ψηφιακής εικόνας, τα ζωικά μοντέλα σταδιακά αντικαταστάθηκαν με οθόνες ηλεκτρωνικών υπολογιστών που απεικονίζουν αναλήσεις σε επίπεδο ιστών, απεικονίσεις απλών μονοπάτιών με βάση τα κύταρα (πολλαπλασιασμός, παραγωγή κυτοκινών) και τελικά απεικονίσεις σε υπερ-υψηλής απόδοσης σημερινές οθόνες που είναι σε θέση να ανακρίνουν μεμονωμένους μοριακούς στόχους με εκατοντάδες χιλιάδες ενώσεις, την ημέρα.

Η σημερινή προσέγγιση «win-by-numbers» φαντάζει ισχυρή όταν εφαρμόζεται σε γνωστούς στόχους (στόχους υπαρχόντων φαρμάκων), αλλά έχει οδηγήσει σε απογοητευτικά λίγα νέα φάρμακα όταν εφαρμόζεται σε λιγότερο κατανοητούς στόχους από βιολογιοκής απόψεος (π.χ. στόχους που προέρχονται από γονιδιόματα). Η επιθυμία να εξοριστεί ο πλούτος του γονιδιώματος έχει έρθει αντιμέτωπος με τη συνειδητοποίηση ότι γνωρίζοντας ένα στόχο δεν είναι το ίδιο με το να γνωρίζεις και την λειτουργία του, πόσο μάλλον να γνωρίζεις τα αποτελέσματα ενός χημικού αναστολέα σε διάφορες καταστάσεις της νόσου. Στην πραγματικότητα, παρά τις τεράστιες επενδύσεις στον τομέα της σχετικής τεχνολογίας με τα γονίδια κατά τη διάρκεια των τελευταίων 20 ετών, το κόστος για ανακάλυψη νέων φαρμάκων συνεχίζει να αυξάνεται. Η μοντέρνα πρακτική της συστημικής βιολογίας δείχνει ότι η επιλογή των νέων στόχων και υποψήφιων φαρμάκων έχει διαχωριστεί από την πολυπλοκότητα και την φυσιολογία των αντίστοιχων ασθενειών.

Ο σκοπός της μοντέρνας συστημικής βιολογίας είναι η κατανόηση της φυσιολογίας και των ασθενειών σε επίπεδο μοριακών δομών, ρυθμιστικών δικτύων, κυττάρων, ιστών, οργάνων και τελικά ολόκληρου του οργανισμού. Όσον αναφορά επί του παρόντος ο όρος «συστημική βιολογία» περιλαμβάνει πολλές διαφορετικές προσεγγίσεις και μοντέλα για την προσέγγιση και την κατανόηση της βιολογικής πολυπλοκότητας και περιλαμβάνει τη μελέτη πολλών οργανισμών από τα βακτήρια μέχρι τον άνθρωπο. Μεγάλο μέρος της ακαδημαϊκής προσπάθειας δίνει έμφαση στην ανάπτυξη θεμελιωδών πληροφορικών και υπολογιστικών εργαλείων που απαιτούνται για την ενσωμάτωση και διασύνδεση μεγάλων ποσοτήτων δεδομένων σε μοντέλα ρυθμιστικών δικτύων( regulatory networks) και συμπεριφοράς κυττάρων. Επειδή η βιολογική πολυπλοκότητα είναι εκθετική συνάρτηση του αριθμού των στοιχείων του συστήματος και των αλληλεπιδράσεων μεταξύ τους, και κλιμακώνεται σε κάθε πρόσθετο επίπεδο οργανισμού (βλ. Εικόνα 1) , αυτές οι προσπάθειες περιορίζονται σήμερα σε απλούς οργανισμούς ή σε συγκεκριμένες διόδους (και γενικά σε πολύ συγκεκριμένα κυτταρικά και περιβαλλοντικά πλαίσια) πιο σύνθετων οργανισμών. Ακόμη και αν ήμασταν ικανοί να μετρήσουμε τα μόρια και τις λειτουργικές καταστάσεις και αλληλεπιδράσεις τους ,οι υπολογιστικοί περιορισμοί και μόνο θα μας απαγόρευαν την δυνατότητα να κατανοήσουμε τη συμπεριφορά κυττάρων και ιστών σε μοριακό επίπεδο. Έτσι, οι μέθοδοι που φιλτράρουν πληροφορίες, όπως το βιολογικό πλαίσιο και η πειραματική γνώση των αποκρίσεων των κυττάρων και των συστημάτων υψιλότερου επιπέδου, θα είναι κρίσιμης σημασίας για την επιτυχή κατανόηση των διαφόρων επιπέδων στον οργανισμό στην έρευνα της συστημικής βιολογίας.

Η συστημική βιολογία έχει τρείς νέες βασικές εφαρμογές στην διαδικασία ανάπτυξης φαρμάκων (βλ. Εικόνα 1). Η πρώτη αποτελεί την συγκέντρωση του συνόλου δεδομένων των omics (bottom-up approach). Η δεύτερη αφορά την υπολογιστική μοντελοποίηση ασθενειών από την απόκριση σε επίπεδο κυττάρων και οργάνων, με τη βοήθεια πληροφοριών από την υπάρχουσα βιβλιογραφία (top-down approach). Και η τρίτη που χρησιμοποιεί περίπλοκα ανθρώπινα κυτταρικά συστημάτα για να ερμηνεύσει και να προβλέψει τις βιολογικές δραστηριότητες φαρμάκων και γονιδιακών στόχων (μια άμεση προσέγγιση για την πειραματική στοιχειοθέτηση πολύπλοκων βιολογικών αποκρίσεων σε ασθένειες). Αυτές οι αλληλοσυμπληρωματικές προσεγγίσεις, οι οποίες θα πρέπει τελικά να ενταχθούν στην αναζήτηση για μια ιεραρχική, κατανόηση της ανθρώπινης νόσου από το μόριο στο σύστημα, έχουν ήδη αντίκτυπο στην διαδικασία ανάπτυξης και ανακάλυψης φαρμάκων.

**Omics μεγάλη πυγή παραγωγής και ανάδειξης δεδομένων**

Θα μπορούσε να υποστηριχθεί ότι η πλήρης κατανόηση των αποκρίσεων του συστήματος απαιτεί γνώση όλων των συστατικών μερών του. Τα omics προσεγγίζουν τη συστημική βιολογία εστιάζοντας στα δομικά στοιχεία σύνθετων συστημάτων (γονίδια,πρωτεΐνες και μεταβολίτες). Αυτές οι προσεγγίσεις έχουν υιοθετηθεί πλήρως από τον κλάδο της παραγωγής φαρμάκων συμπλιρωματικά προς τις παραδοσιακές προσεγγίσεις για τον προσδιορισμό του στόχου και της επικύρωσης, για τη δημιουργία υποθέσεων και για την πειραματική ανάλυση σε παραδοσιακές μεθόδους βασισμένες σε υποθέσεις. Για παράδειγμα, τα omics μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ερότηση: ποια γονίδια,ποιες πρωτείνες ή ποιές καταστάσεις φωσφορυλίωσης των πρωτεϊνών εκφράζονται ή υπερεκφράζονται σε μια συγκεκριμένη διεργασία της νόσου, οδηγώντας έτσι στην υπό δοκιμή υπόθεση ότι τα εξεταζόμενα είδη έχουν σημαντικές πιθανοτητες να παρουσιάσουν πρόκληση ή εξέλιξη της νόσου (βλ.πίνακα 1). Η ενσωμάτωση των γονιδιωμάτων,των πρωτεΐνομάτων και των μετρήσεων των μεταβολιτών στο πλαίσιο των ελεγχόμενων γονιδίων ή των διαταραχών που προκαλούνται από φάρμακα σε συμπλέγματα κυττάρων, σε ζωικά μοντέλα ή και στο πλαίσιο των κλινικών δεδομένων, αποτελεί βασική προσπάθεια μιας σειράς φαρμακευτικών εταιρειών, συμπεριλαμβανομένης και της Eli Lilly (Indianapolis, ΙΝ, USA),όπου επιταχύνουν την μελέτη των πολύπλοκων φυσιολογικών διεργασιών, όπως ο μεταβολισμός των οστών.

Η κατάταξη των ασθενιών με βάση τα omics μπορεί να οδηγήσει σε πιο αποτελεσματική στόχευση στη θεραπία ή ακόμη και εξατομίκευση των θεραπειών με τον προσδιορισμό των συγκεκριμένων μοριακών μονοπατιών που δραστηριοποιούνται στις συγκεκριμένες νοσηρές καταστάσεις και στην εκάστοτε ασθένεια. Άλλη πολύτιμη εφαρμογή αυτής της τεχνολογίας είναι η ταυτοποίηση των υποκατάστατων δεικτών για την ανίχνευση της νόσου, ή για την παρακολούθηση των θεραπειών. Παρά το γεγονός ότι τα omics προσεγγίζουν την επιτάχυνση της ανάπτυξης των μηχανιστικών υποθέσεων και των γνώσεων από κλινικές, η κατανόηση σε επίπεδο συστήματος δεν προκύπτει αυτόματα.

Σημαντικές προσπάθειες είναι σε εξέλιξη για την κατανόηση των αποκρήσεων σε επίπεδο κομβικής οδού και οργανισμού στηριζόμενοι στις αναδυόμενες ιδιότητες των συνολικών δεδομένων έκφρασης του γονιδίου και των πρωτεινών (δηλαδή, οι ιδιότητες του συστήματος ως συνόλου δεν μπορούν να προβλεφθούν από τις ιδιότητες των μερών του ). Σε σχετικά απλούς οργανισμούς, μελέτες που ενσωματώνουν αναλύσεις χρονοσειρών, ευρείς γονιδιακές αναλήσεις των δεδομένων έκφρασης του mRNA , αναλύσεις μεγάλης κλίμακας διαταραχών, αναγνώριση των από κοινού ρυθμιστικών συστατικών και μελέτες αλληλεπίδρασης πρωτεΐνης-πρωτεΐνης, έχουν οδηγήσει σε νέες γνώσεις πάνω στις λειτουργίες μονοπατιών και στην οργάνωση δικτύου σηματοδότησης σε συγκεκριμένες βιολογικές διεργασίες, όπως ο πολλαπλασιασμός κυττάρου ή η ανταπόκριση στη μεταβολική διατάραξη. Παρά το γεγονός ότι τα προστιθέμενα επίπεδα πολυπλοκότητας στις ανθρώπινες ασθένειες, καθώς και οι οικονομικοί και υπολογιστικοί περιορισμοί περιορίζουν σοβαρά τη χρησιμότητα των omics ως αυτόνομη προσέγγιση για την κατανόηση σε επίπεδο συστημάτων , τεχνολογίες omics θα είναι σημαντικές για την κατασκευή των «σκαλωσιών» που συμβάλλουν στον καθορισμό και περιορίσμό των πιθανών οδών και συνδεσιμότητες στα top-down μοντέλα της σηματοδότησης δικτύων των κυττάρων .

**Μοντέλα υπολογιστών: από τα μονοπάτια στη φυσιολογία της νόσου φυσιολογία**

Ο στόχος της μοντελοποίησης στη συστημική βιολογία είναι να παρέχει ένα πλαίσιο για την παραγωγή υποθέσεων και προβλέψεων που να βασσίζεται σε “in silico” προσομοιώσεις της βιολογίας της ανθρώπινης νόσου σε όλη την κλίμακα του χρόνου και των αποστάσεων ενός οργανισμού (από μοριακές αντιδράσεις στην ομοιόσταση του οργανισμού και τις αποκρίσεις ασθενειών έως την ομοιόσταση ενός ολόκληρου οργανισμού και τις αποκρίσεις ασθένειων).Υπάρχει σίγουρα πολύ μεγάλη απόσταση σήμερα από την επίτευξη ενός ολοκληρωμένου μοντέλου της συμπεριφοράς ανθρώπινων κυττάρων, πόσο μάλλον ολόκληρου του ανθρώπινου οργανισμού, η πραγματική πρόοδος όμως βρίσκεται στην ανάπτυξη της δοκιμής υπολογιστικών και πειραματικών μεθόδων στην in silico συστημική βιολογία σε διάφορες κλίμακες. Επιπλέον, δεν απαιτείται μια παγκόσμια σύνθεση ώστε η μοντελοποίηση και οι προσομοιώσεις να χρησιμοποιηθούν στην ανάπτυξη φαρμάκων και στις βασικές βιολογικές γνώσεις. Ήδη μοντέλα εξειδικευμένων και στοχευμένων προβλημάτων έχουν αντίκτυπο στην λήψη αποφάσεων, στην επικύρωση στόχων και στην κλινική ανάπτυξη.

Μαθηματικά και πιο πρόσφατα υπολογιστικά μοντέλα έχουν πλούσια ιστορία στην ανθρώπινη φυσιολογία. Προσπάθειες μοντελοποίησης χρήσιμες στην ανακάλυψη και ανάπτυξη φαρμάκων πρέπει να προσομοιώνουν τις αποκρίσεις στην κλίμακα της πολυπλοκότητας των κυττάρων και των ιστών ή των οργάνων (δηλαδή, στο επίπεδο στο οποίο η νόσος εκδηλώνεται). Ταυτόχρονα πρέπει να συμπεριληφθεί ένα επίπεδο λεπτομέρειας τέτοιο ώστε σημεία παρέμβασης προσιτά στην ανάπτυξη φαρμάκων να μπορούν να μοντελοποιηθούν in silico έτσι ώστε να προβλέπουν ανάγνωση σε επίπεδο οργάνων. Έτσι, ένα μοντέλο προσομοίωσης της συσταλτικότητας της καρδιάς πρέπει να ενσωματώνει τη σύνδεση μεταξύ Na + / Ca2 + και τη συσταλτικότητα για να μπορεί να είναι χρήσιμο στην πρόβλεψη της επίδρασης των φαρμάκων που στοχεύουν σε αυτά τα κανάλια. Δυσκολία προκύπτει στην ανάπτυξη μοντέλων που μπορούν να ενσωματώσουν αποτελεσματικά μοριακά, κυτταρικά και οργανικά επίπεδα. Πέραν των καθαρά υπολογιστικών θεμάτων, περιορισμοί στην bottom-up γνώση και στην κατανόηση της αρχιτεκτονικής και των αλληλεπιδράσεων των μονοπατιών και των δικτύων, καθώς και μια γενική έλλειψη στις αποκρίσεις κυττάρων και ιστών σε ερεθίσματα που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την επικύρωση μοντέλων είναι θεμελιώδους σημασίας, μακροπρόθεσμα προβλήματα που πρέπει να αντιμετωπιστούν πριν από την ένταξη της πολυπλοκότητας σε μοντέλα με πολλαπλές κλίμακες μπορούν να εξετασθούν.

Μια πρακτική προσέγγιση για την αντιμετώπιση των υπολογιστικών θεμάτων είναι να γίνει μια προσέγγιση σε επίπεδο οργάνου και έπειτα να προστεθεί σταδιακά η πολυπλοκότητα.Για παράδειγμα, μπορεί κανείς να ξεκινήσει με τα μοντέλα της φλεγμονής που εξετάζουν την επικοινωνία κύτταρου με κύτταρο μέσω των δικτύων κυτταροκινών και στη συνέχεια να αρχίσει να αντικαθιστά τα 'black box΄ κύτταρα με προσομοιώσεις συμπεριφοράς κυττάρων μοντελοποιημένα από πρότυπα δικτύων (βλ. πίνακα 2) (π.χ., τα μοντέλα της κινητικότητας του κυτταροσκελετού και αποκρίσεις κυτταροκινών ), αντικαθιστώντας τελικά μονοπάτια 'black box' με προσεγγίσεις bottom-up.

Στο εργαστήριο Entelos (Foster City, CA, USA), έχουν αναπτύξει πολύπλοκες προσομοιώσεις φυσιολογίας ασθενειών με τη χρήση ενός πλαισίου ντετερμινιστικών διαφορικών εξισώσεων που βασίζονται σε εμπειρικά δεδομένα από ανθρώπους (βλ. πίνακα 2) . Σε αυτά τα μοντέλα τα εσωτερικά μονοπάτια δεν μοντελοποιούνται πλήρως. Τα κύτταρα ή οι ιστοί αντιπροσωπεύονται ως μαύρα κουτιά που ανταποκρίνονται στις εισόδους δίνοντας συγκεκριμένες εξόδους που μεταβάλλονται με το χρόνο. Χρησιμοποιώντας ένα τέτοιο πλαίσιο σε επίπεδο οργάνου έχει αναπτύχθει ένα υπολογιστικό μοντέλο του χρόνιου άσθματος που ενσωματώνει τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των κυττάρων και κάποια από την πολυπλοκότητα των αποκρίσεων μεταξύ τους και του περιβάλλοντος τους.Παράμετροι του μοντέλου αυτού μπορούν να τροποποιηθούν ώστε να επιτευχθεί ένα συγκεκριμένο σταθερό σημείο αναφοράς , για παράδειγμα η κατάσταση του χρόνιου άσθματος (συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ηωσινοφιλικής φλεγμονής ,την χρόνια απόφραξη των αεραγωγών, την υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών και αυξημένα επίπεδα IgE) ή την κατάσταση απόφραξης των αεραγωγών. Εικονικοί ασθματικοί ανταποκρίνονται όπως αναμενόταν σε διάφορα φάρμακα, μεταξύ των οποίων, γλυκοκορτικοειδή και λευκοτριένια. Επιπλέον, με την προσομοίωση της μείωσης στην ιντερλευκίνη (IL) -5 πρωτεΐνη (ένας οδηγός της ηωσινοφιλίας κατά την διάρκεια άσθματος), αυτό το μοντέλο προβλέπει μια μείωση στην ηωσινοφιλία των αεραγωγών αλλά μικρή θεραπευτική βελτίωση στην αγωγιμότητα των αεραγογών, προβλέψεις που είναι συνεπείς με τα αποτελέσματα κλινικών δοκιμών ενός IL-5 αντιαντισώματος σε ασθματικούς.

Παρόμοια μοντέλα κυττάρικής και οργάνικής κλίμακας του μεταβολισμού και της ομοιόστασης της γλυκόζης έχουν μια μακρά ιστορία, που εξελίσσεται από την απλή σχέση μεταξύ των επιπέδων γλυκόζης και ινσουλίνης στην κυκλοφορία του αίματος έως πιο σύνθετα μοντέλα που περιλαμβάνουν ολοκληρωμένες πολλαπλές αποκρίσεις των ιστών και τη συμμετοχή τους στο μεταβολισμό της γλυκόζης. .Σε μια παρουσίαση του εργαστηρίου του Entelos για το διαβίτη σε ένα πρόσφατο συνέδριο (Στο Συνέδριο Βιολογίας Silico, του Σαν Ντιέγκο, της Καλιφόρνια, στις ΗΠΑ, 2 - 3 Ιoυνίου του 2002, ) περιγράφεται πώς ένα τέτοιο υπολογιστικό μοντέλο έχει χρησιμοποιηθεί στο σχεδιασμό των δοκιμών της φάσης 1 για μια μη συγκεκριμένη φαρμακευτική θεραπεία του διαβήτη τύπου 2. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η υπολογιστική μοντελοποίηση επέτρεψε στους πειραματικούς βραχίονες δοσολογίας και στον αριθμό των ασθενών που απαιτούνται για τη δοκιμή να μειωθούν, μειώνοντας έτσι δυνητικά το κόστος και αυξάνοντας την πιθανότητα της κλινικής επιτυχίας.

Η πιο λεπτομερής κατανόηση της συμπεριφοράς συστημάτων των διακυτταρικών οδών σηματοδότησης, όπως ο προσδιορισμός των βασικών κόμβων ή των ρυθμιστικών σημείων στα δίκτυα ή η καλύτερη κατανόηση των αλληλοπαρεμβολών μεταξύ των οδών, μπορεί επίσης να βοηθήσει στην πρόβλεψη των επιδράσεων των στόχων των φαρμάκων και στη μετάφρασή τους σε όργανα και σε επίπεδα φυσιολογίας του οργανισμού. Για το σκοπό αυτό, ένας πολύ μεγάλος αριθμός των προσπαθειών έχουν επικεντρωθεί στην κλίμακα των οδών μετάδοσης σήματος εντός των κυττάρων ( βλ. Πίνακα 2). Αυτά τα μοντέλα συμπλιρώνονται από τη μεγάλη ποσότητα δεδομένων που προκείπτουν από τη βιβλιογραφία και την προοπτική ότι οι προσπάθειες των omics μπορούν να παρέχουν περιορισμούς στα μονοπάτια (*βλ. προηγούμενα «Omics μεγάλη πυγή παραγωγής και ανάδειξης δεδομένων»*). Όσον αφορά τα μοντέλα σε επίπεδο κυττάρου και οργάνων, οι προσομοιώσεις των δικτύων σηματοδότησης των θηλαστικών συνήθως βασίζονται σε διαφορικές εξισώσεις που εξαρτώνται από το χρόνο και από το απομονομένο μοντέλο της οδού υπό πολύ συγκεκριμένες ( και απλές) προϋποθέσεις . Ένα επόμενο επίπεδο λεπτομέρειας που ενισχύει την χρησιμότητα τέτοιων μοντέλων μονοπατιών είναι η στιχομυθία μεταξύ των μονοπατιών.Οι Bhalla et al μοντελοποίησαν ενότητες σηματοδότησης και διαπίστωσαν ότι οι συνδυασμοί των απλών μονάδων οδηγούν σε μη γραμμικές αποκρίσεις ή «σε αναδυόμενες ιδιότητες» του συστήματος. Αυτά τα μη προφανή αποτελέσματα βασίζονται στη μη γραμμικότητα της αναμονής των μονοπατιών για τον εντοπισμό και την ιεράρχηση των σημείων παρέμβασης στα δίκτυα σημάτων.

Είναι ενδιαφέρον ότι η αρχιτεκτονική των μονοπατιών εμφανίζει σημαντική σταθερότητα κατά τη διάρκεια της εξέλιξης, ένα δεδομένο που χρησιμοποιείται για να βοηθήσει στον καθορισμό και την κατανόηση της κυτταρικής σηματοδότησης των μονοπατιών των θηλαστικών με βάση την ουμανολογία με σαφώς καθορισμένες διαδρομές σε κατώτερους οργανισμούς, και μεταξύ εξελικτικών διπλών μονοπάτιών στον άνθρωπο (π.χ., η PathBlast tool). Ωστόσο, αν και ουμανολογικές προσεγγίσεις των μονοπατιών μπορεί να υποδηλώνουν τη διατήρηση των βασικών σημείων της χημικής παρέμβασης στη σηματοδότηση,οι αποκλίσεις των λειτουργιών των μονοπατιών και ρυθμιστικές οι αλληλεπιδράσεις αποτελούν κανόνα, έτσι ώστε, τελικά,να μπορεί να υπάρξει υποκατάστατο για μελέτες σε σύνθετα ανθρώπινα συστήματα.

Χωρίς να έχει σημασία πόσο επιτυχείς έχουν αποδειχθεί οι τρέχουσες προσπάθειες προγνωστικής μοντελοποίησης , τέτοια μοντέλα αυξάνουν τις απαιτήσεις της πειραματικής επικύρωσης (θεωρητικά, δυνατή μόνο με τα ανθρώπινα δεδομένα) και οι κύκλοι της βελτίωσης είναι εγγενείς με την προσπάθεια μοντελοποίησης ( βλ. εικόνα 2). Από την οπτική γωνία της ανακάλυψης φαρμάκων ,οποιαδήποτε από τις επιτυχίες μέχρι σήμερα μπορούσαν να θεωρηθούν ανεπίσημες μέχρι ένα συγκεκριμένο μοντέλο να δείξει μια επιτυχή πρόβλεψη για τον άνθρωπο, θα ήταν επικίνδυνο να βασιζόμαστε αποκλιστικά σε αυτές για τις αποφάσεις ανάπτυξης φαρμάκων. Ωστόσο στο άμεσο μέλλον, οι μοντελοποιημένες προβλέψεις κατά πάσα πιθανότητα θα είναι μία από τις πολλές εισροές στη διαδικασία λήψης αποφάσεων στη φαρμακευτική βιομηχανία.

**Χρησιμοποιώντας πολύπλοκα συστήματα κυττάρων για την ανάλυση και τη μοντελοποίηση της βιολογίας**

Η μοντελοποίηση των διαδρομών παραμένει ακόμη πολύ ανεξάρτητη από τη συστημική βιολογία και τη βιολογία της νόσου για να μπορεί να έχει σημαντική επίπτωση στην ανακάλυψη φαρμάκων. Η Top-down μοντελοποίηση στις κλίμακες των κυττάρων ,των οργάνων και ολόκληρου του οργανισμού έχει προοπτικές, αλλά είναι πολύ εξαρτόμενη από τα συγκυριακά στοιχεία της απόκρισης των κυττάρων. Επιπλέον, για να γεφυρωθεί το χάσμα μεταξύ των omics και της μοντελοποίησης, πρέπει να συλλέξουμε από ένα διαφορετικό είδος δεδομένων κυτταρικής βιολογίας στοιχεία που ενσωματώνουν την πολυπλοκότητα και τις αναδυόμενες ιδιότητες των ρυθμιστικών συστημάτων των κυττάρων ενώ ταυτόχρονα είναι και ιδανικά για την αναπαραγωγή και την αποθήκευση σε βάσεις δεδομένων, προκειμένου να διευκολίνεται η ανταλλαγή και η ποσοτική ανάληση των δεδομένων αυτών.

Σε μια ακραία περίπτωση, οι αποκρίσεις των ανθρώπινων ιστών μπορούν να ανιχνευθούν σε κύταρα που καλλιεργούνται σε εργαστήρια, μια προσέγγιση που, ακόμη και με τους περιορισμούς της όσον αφορά τη διαθεσιμότητα και την αναπαραγωγιμότητα των ανθρώπινων ιστών, έχει αποδειχθεί χρήσιμη για την επικύρωση των επιλεγμένων ενώσεων και στόχων. Ωστόσο ιδιαίτερα αναπαραγώγιμες ή και αυτοματοποιημένες προσεγγίσεις στην κυτταρική βιολογία, φαίνεται πιο πιθανό να συμβάλλουν στις ενώσεις μεγάλης κλίμακας και στις αναλύσεις των λειτουργιών των γονιδίων που είναι επιθημιτές από τη βιομηχανία και απαιτούνται ως βάση για τις προσπάθειες μοντελοποίησης. Πράγματι, τα υψηλής απόδοσης, συστήματα διαλογής με βάση τα κύτταρα, που συχνά στηρίζονται σε αναφορές ανιχνεύσεων και σε κυτταρικές γραμμές, χρησιμοποιούνται αποτελεσματικά από πολλές εταιρείες για τον προσδιορισμό των στοιχείων των μονοπάτιών,των οθoνών ενεργών ενώσεων, ακόμα και για τη διαμόρφωση των προφίλ των φαρμάκων, βασιζόμενοι στις επιδράσεις τους στα μονοπάτια ή απλά στα ερεθίσματα-απαντήσεις που λαμβάνουν. Εντούτοις, αυτές οι δοκιμασίες σχεδιάζονται γενικά για την απομόνωση μεμονωμένων μονοπατιών και για την ελαχιστοποίηση της βιολογικής πολυπλοκότητας και επομένως ούτε να επωφεληθούν μπορούν , ούτε να παρέχουν εικόνα στις, αναδυόμενες ιδιότητες των κυτταρικών συστημάτων. Αυτού του είδους η «συστηματική βιολογία» εστιάζει στα απλουστευμένα μονοπάτια έτσι διαφοροποιήται από τη συστημική βιολογία που εστιάζει στην πολυπλοκότητα και τις αναδυόμενες ιδιότητες.

Ταυτόχρονα, ορισμένες ομάδες μελετιτών έχουν αρχίσει να εκτιμούν τη σημασία των εμφανιζόμενων ιδιοτήτων στην ανάπτυξη φαρμάκων. Για παράδειγμα, οι ερευνητές στο CombinatoRx (Boston, ΜΑ, USA) ερευνούν νέες συνδιασμένες θεραπείες εκμεταλλευόμενοι δύο ερεθίσματα (**την οξική μυριστική φορβόλη**, έναν ενεργοποιητή **της πρωτεϊνικής κινάσης C** της αλληλουχίας, και **την ιονομυκίνη, ένα διεγέρτη του Ca2 + με εξαρτώμενη σηματοδότηση**) που λαμβάνονται από πολλαπλά μονοπάτια πρωτογενών κυτάρων για την αναζήτηση ζευγών ενώσεων που επιδεικνύουν τον ανταγωνισμό (**π.χ., σε παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNF)-alpha έκκριση από ενεργοποιημένα Τ κύτταρα**) όταν συνδυάζονται, αλλά όχι όταν χρησιμοποιούνται μεμονωμένα. Αλλού, η Rosetta Inpharmatics (Σιάτλ, Ουάσιγκτον, ΗΠΑ) έχει μετρήσει χιλιάδες γονίδια εξόδου σε μαγιά, χρησιμοποιώντας τα προφίλ απαντήσεων των γονιδίων που προκύπτουν από τη γενετική ή από τις χημικές (φαρμακευτικές) διαταραχές για να προσδιορίσει τα γονίδια που επιρεάζουν την αύξηση σε ποιες οδούς ταιριάζουν και να αποκαλύψει τον μηχανισμό ή τους μηχανισμούς της δράσης των ενώσεων αυτών . Αυτές οι πειραματικές προσεγγίσεις έχουν αρχίσει να αξιοποιούν τη δύναμη της βιολογίας συστημάτων, αλλά τα συστήματα που μελετήθηκαν παραμένουν σκοπίμως απλοικά, εστιάζοντας σε λίγες μόνο εισόδους ή εξόδους (CombinatoRx) ή σε μία μόνο φυσιολογική κατάσταση σε έναν μοντελοποιημένο οργανισμό (Rosetta). Η πολυπλοκότητα είναι ένα υποπροϊόν όχι ένα προϊόν του σχεδιασμού αυτών των προσεγγίσεων.

Η πολυπλοκότητα και οι αναδυόμενες ιδιότητες της βιολογίας προέρχονται από διάφορα χαρακτηριστικά: πρώτον, σύνθετες εισόδους που διεγείρουν πολλαπλές οδούς, Δεύτερον, πολλαπλές εξόδους που είναι ολοκληρωμένα δίκτυα απαντήσεων στις εισόδους, Τρίτον, αλληλεπιδράσεις μεταξύ πολλών τύπων κυττάρων, Και τέταρτον, πολλαπλά πλαίσια και περιβάλλοντα για κάθε τύπο κυττάρου ή συνδυασμού των κυτταρικών τύπων. Η βιομηχανία ανάπτυξης φαρμάκων έχει επενδύσει δισεκατομμύρια δολάρια σε τεχνολογίες για την αξιολόγηση εξόδων, , Αλλά για να ενσωματωθεί η ασθένεια (σχετικά πολύπλοκο στην ανακάλυψη νέων φαρμάκων), πρέπει επίσης να γίνουν προσπάθειες για τη μελέτη κυττάρων, σε συνδυασμό με τις μιμιτικές αλληλεπιδράσεις κυττάρου-κυττάρου κρίσιμη για τα in vivo ρυθμιστικά δίκτυα και στην ανίχνευση κύτταρων σε διάφορα πολύπλοκα περιβαλλοντικά πλαίσια(στην οποία ενεργοποιούνται διαφορετικοί συνδυασμοί των μονοπάτιών).Τα Παράλληλα πλαίσια ή η πολυσυστηματική ανάλυση είναι σημαντικά επειδή οι πρωτεΐνες και τα μονοπάτια έχουν εξελιχθεί έτσι ώστε να ενσωματώνουν εισροές και εκροές από πολλαπλά πλαίσια. Άρα προκειμένου να μελετηθούν οι συνέπειες ενός φαρμάκου (ή ενός στόχου), τα δεδομένα πρέπει να προέρχονται από κυτταρικές αποκρίσεις σε πολλαπλά περιβάλλοντα.

Η ερευνιτική ομάδα του BioSeek (Burlingame, CA, USA) έχει αναπτύξει αναλήσεις βασισμένες σε ανθρώπινα κύτταρα οι οποίες ενσωματώνουν την πολυπλοκότητα σκοπίμως σε πολλαπλά επίπεδα, χρησιμοποιώντας παράλληλη εξακρίβωση των τυποποιημένων "συστημάτων" των κυττάρων (δηλαδή κύτταρα συν περιβάλλοντα) και έχουν σχεδιαστεί για να μιμούνται τη φυσιολογική πολυπλοκότητα περιλαμβάνοντας ένα ή περισσότερους πρωτογενείς τύπους κυττάρων καθώς και συνδυασμούς δραστικών κυττάρων και μονοπάτιών (βλ. εικόνα 3α). Τα συστήματα κυτάρων έχουν κατασκευαστεί για να ενσωματώσουν τις σχετιζόμενες με τη νόσο απαντήσεις, για την βιολογική λειτουργία των απαντήσεων , για τη μοντελοποίηση και για την ανάπτυξη φαρμάκων. Για παράδειγμα, ένα πάνελ με μόλις τέσσερα κυτταρικά συστήματα (**συνδυασμούς των ενδοθηλιακών κυττάρων και μονοπύρηνα κύτταρα του αίματος σε τέσσερα διαφορετικά πολύπλοκα φλεγμονώδη περιβάλλοντα**) βρέθηκε να ενσωματώνει πολύπλοκη βιολογία αντικατοπτρίζοντας έτσι τη διακριτική συμβολή πολλών φαρμακολογικών στόχων σχετικών με τη φλεγμονή. Τα Προφίλ που αποτελούνται από τόσο λίγες (24-40) αναγνώσεις πρωτεΐνών (**συμπεριλαμβανομένων κυτοκινών, χημειοκινών, υποδοχέων συγκόλλησης και άλλων φλεγμονωδών μεσολαβητών**) χρησιμοποιούνται στην εκτίμηση των αποκρίσεων αυτών των πολύπλοκων συστημάτων που είναι σε θέση να διακρίνουν και να ταξινομούν τις περισσότερες από τις πορείες και τους μηχανισμούς που πραγματοποιείούνται με γνωστούς ρυθμιστές της φλεγμονής, καθώς και ένα εκπληκτικό φάσμα άλλων φαρμάκων και τις οδούς τους που δοκιμάζονται(βλ. Εικόνα 3b). Είναι σημαντικό, τα προφίλ που δημιουργούνται από αυτά τα μείγματα σύνθετων, ενεργοποιημένων κυττάρων να μπορούν να αναπαράγονται.Πράγμα που θα επιτρέπει την αρχειοθέτησή τους σε βάσεις δεδομένων και την αυτοματοποιημένη αναζήτηση και ανάλυση από τα προφίλ ομοιότητάς τους ή από άλλα χαρακτηριστικά τους. (π.χ., επιπτώσεις των σχετικών με την ασθένια παραμέτρων).

Αυτή η προσέγγιση, που καλείται βιολογικά πολυπλεκτική δραστηριότητα χαρακτηρισμού(BioMAP), έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία σε μοντελοποιημένες μελέτες που υποδεικνύουν τη δυνατότητα εφαρμογής της σε διάφορα στάδια της διαδικασίας ανάπτυξης φαρμάκων(βλ. πίνακα 1) . Για την αναγνώριση και την επικύρωση των στόχων, προσεγγίσεις με τη βοήθεια της πληροφορικής, βασιζόμενες στην ομοιότητα των βάσεων δεδομένων των αποθηκευμένων προφίλ των πολλαπλών συστημάτων, έχει αποδειχθεί πως συνδέουν άμεσα γονιδιακές ή φαρμακευτικές δραστηριότητες με γνωστά (ή νέα) μονοπάτια, και πως προβλέπουν λειτουργικά δίκτυα μονοπατιών και αλληλεπιδράσεων (βλ. Εικόνα 3b). Πολυσυστηματικά προφίλ που προκαλούνται από την υπερέκφραση των γονιδιων σε ενδοθηλιακά κύτταρα σε τέσσερα διαφορετικά περιβάλλοντα κυτοκινών (στην ουσία, πρόκειται για υπογραφές πολλαπλών συστημάτων της λειτουργίας των γονιδίων) αυτόματα ομαδοποιούνται σε ομάδες που αντανακλούν γνωστές σχέσεις μονοπατιών με εκπληκτική πιστότητα. Επιπλέον, η γραφική παράσταση των σχέσεων των λειτουργιών ομοιότητας (βλ. εικ. 3b, κάτω αριστερά πλαίσιο) σημείο για μοναδικούς ρόλους για δύο γονιδιακά προϊόντα, MyD88 και IRAK, στη μεσολάβηση αλληλεπιδράσεων μεταξύ του μονοπατιού του πυρηνικού παράγοντα (NF)-kappaB και Ras / μιτογόνο κα της ενεργοποιημένης πρωτεϊνικής κινάσης (ΜΑΡΚ). Το MyD88, που μέχρι πρότεινως ήταν γνωστό πως σηματοδοτείται μέσω του NF-kappaB, επιβεβαιώθηκε στη συνέχεια μέσω βιοχημικών μελετών ότι προκαλεί την ενεργοποίηση της διαδρομής ΜΑΡΚ , η οποία με τη σειρά της αναστέλει την ενεργοποίηση του NF-kappaB σε ένα βρόχο αρνητικής ανάδρασης που ενεργοποιείται από το IL-1 beta, αλλά όχι to ΤΝΡ-alpha32. Τα πολυσυστηματικά Προφίλ απαντήσεων Clustering, στα οποία τα συστήματα έχουν σχεδιαστεί για να καταγράφουν τις αναδυόμενες ιδιότητες, μπορούν να συμβάλουν στον καθορισμό της λειτουργικής αρχιτεκτονικής των δικτύων σηματοδότησης, σε σημαντικές πληροφορίες (σε συνδυασμό με τα συμβατικά σύνολα δεδομένων) για το σχεδιασμό και τον έλεγχο των υπολογιστικών μοντέλων.

Για τον χαρακτηρισμό μιας χημικής ένωσης, τα περιορισμένα σύνολα δεδομένων, η αυτοματοποίηση και η ευρεία λειτουργική κάλυψη μπορεί να κάνουν τα προφίλ που δημιουργούνται από πολύπλοκα και ενεργά μείγματα κυττάρων έναν αποτελεσματικό τρόπο για τον έλεγχο των επικεντρωμένων βιβλιοθηκών πάνω στις επιπτώσεις της πολύπλοκης, σχετικής με ασθένειες βιολογία και, κυρίως, , να δόσει προτεραιότητα σε χτυπήματα από συμβατικές διαλογές μεγάλης αποδόσεως. Σε μοντελοποιημένες μελέτες , έχουμε χρησιμοποιήσει προφίλ σε τέσσερα συστήματα για την ταξινόμηση των χτυπιμάτων και των αγωγών σύμφωνα με τις βιολογικές τους δραστηριότητες , για τον προσδιορισμό ενώσεων με δραστηριότητες εκτός στόχων (οι οποίες μπορεί να είναι επιθυμητές ή και ανεπιθύμητες),για την διάκριση επικεφαλών σειρών που έχουν συμπεριφερθεί καλά και εμφάνίζουν συνεπείς βιολογικές αποκρίσεις και για την παρακολούθηση των σχέσεων δομής-λειτουργίας ως οδηγό που θα οδηγήσει στη βελτιστοποίηση(βλ. Εικόνα 3b κάτω δεξιά πλαίσιο).

Ένα επιπλέον πλεονέκτιμα της πολυσυστιμικής προσέγγισης είναι ότι παράλληλα συστήματα μπορούν να σχεδιαστούν για να συλλάβουν ένα ευρύ φάσμα που προκαλείται (σχετικό με την ασθένεια) από βιολογικές και από σχετικές με τις διαδρομές δραστηριότητες( biological and pathway activities) , επομένως, τα αποτελέσματα των φαρμάκων ή των γονιδίων μπορούν να αξιολογηθούν ταυτόχρονα για πολύπλοκες βιολογικές αποκρίσεις σχετικές με πολλές διαφορετικές ασθένειες και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη διαλογή νέων θεραπευτικών ενδείξεων. (Αυτό έρχεται σε αντίθεση με τις περισσότερες προσπάθειες μοντελοποίησης, με τις δοκειμές σε ζώα ή ακόμη και με τις κλινικές δοκιμές, που είναι συνήθως σχεδιασμένες για την αντιμετώπιση μιας μόνο νόσου-στόχο.) Σύνθετα μοντέλα κυτταρικών συστημάτων φλεγμονής (βλ. Εικόνα 3 ), για παράδειγμα, ανιχνεύουν εύκολα τις δραστηριότητες **της αναγωγάσης αναστολείς** **(π.χ., στατίνες)** στη **φλεγμονώδη σηματοδότηση**. Η εξέλιξη αυτή γενά το ενδιαφέρον ερώτημα αν η προσθήκη πολύπλοκων βιολογικών συστημικών αναλύσεων στην ανάπτυξη των στατινών μπορεί να επιταχύνει την ανακάλυψη του ισχυρού ρόλο τους στην αντιμετόπιση αυτοάνοσων και φλεγμονωδών διαταραχών.

Τα Omics θα μπορούσαν και σίγουρα θα πρέπει να εφαρμοστούν σε συστήματα κυττάρων που εχουν σχεδιαστεί για να ενσωματώσουν σημαντική βιολογική πολυπλοκότητα. Ωστόσο, όπως υποδεικνύεται από μελέτες , ιδιαίτερα πληροφοριακά λειτουργικά στίγματα γονίδιακών και φαρμακευτικών επιδράσεων μπορούν να παραχθούν χρησιμοποιώντας πολύ μικρούς αριθμούς (δεκάδες) από βιολογικά σημαντικές παραμέτρους, όταν αυτά προσδιοριστούν εντός διαφόρων πολύπλοκων κυτταρικών και περιβαλλοντικών συνδυασμών. Αυτό φαίνεται να επιβεβαιώνει την πρόβλεψη ότι η βιολογική πολυπλοκότητα κωδικοποιεί χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με τα φάρμακα και την λειτουργίας των πρωτεϊνών, και δείχνει ότι μπορεί να λειτουργήσει ως μοχλός για την εξυπνότερη, ταχύτερη και φθηνότερη παραγωγή σε βιομηχανική κλίμακα με λειτουργικά χαρακτηριστικά.

Από μια πιο πρακτική και βραχθπρόθεσμη άποψη, οι προσεγγίσεις αυτές αποτελούν ευκαιρία για την ενσωμάτωση της συστημικής βιολογίας πιο αποτελεσματικά και επικερδέστερα κατα τη διάρκεια της διαδικασίας ανακάλυψης και ανάπτυξης φαρμάκων. Από θεμελιώδη άποψη, οι βάσεις δεδομένων αυτών των βιολογικών αντιδράσεων των ποσοτικών ανθρώπινων κυττάρων σε φαρμακευτικές και γονιδιακές μεταβολές, υπό τυποποιημένες και αναπαραγώγιμες συνθήκες έχουν σχεδιαστεί για να ενσαρκώνουν την σχετική με την ασθένεια πολυπλοκότητα και τη σύλληψη αναδυόμενων ιδιοτήτων, είναι πιθανό να είναι χρήσιμες για την πρόβλεψη της λειτουργικής αρχιτεκτονικής των σύνθετων ρυθμιστικών δικτύων και να παρέχουν την απαραίτητη γέφυρα για την ένταξη των δεδομένων των omics σε υποδείγματα (in silico) που έχουν δημιουργηθεί με τη βοήθεια ηλεκτρονικού υπολογιστή, της συμπεριφοράς των κυτταρικών συστημάτων, καθώς και ένα πεδίο δοκιμών για την ανάπτηξη των μοντέλων αυτων. (βλ. εικόνα 2).

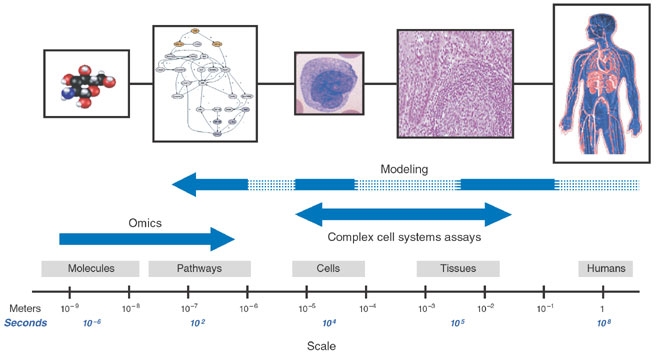
**Συμπεράσματα**

Κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης φαρμάκων,γίνονται (και πρέπει να γίνονται) αποφάσεις εκατομμυρίων δολαρίων συχνά με τη χρήση λανθασμένων κριτηρίων που βασίζονται σε ελλιπείς βιολογικές γνώσεις: για παράδειγμα, στόχοι τήθενται σε πρωτεραιότητα επειδή έχουν αυξημένο επίπεδο στο γονίδιο της νόσου (αν και πολλοί από τους καλύτερους καταγεγραμένους στόχους μας δεν έχουν), πολλές χημικές ενώσεις επιλέγονται να είναι πολύ συγκεκριμένες βιοχημικά (αν και πολλά από τα πιο αποτελεσματικά φάρμακα μας δεν είναι), τα ζωικά μοντέλα θεωρούνται απαραίτητα (αν και είναι γνωστό ότι είναι φτωχοί προγνωστικοί παράγοντες ως προς την κλινική τους επιτυχία). Καλύτερη βιολογία, κατά προτίμηση περισσότερο σχετική με την ανθρώπινες ασθένειες και ικανή να ενταχθεί στη διαδικασία ανακάλυψης και ανάπτυξης φαρμάκων, είναι απολύτως αναγκαία για την ενημέρωση της διαδικασίας λήψης αποφάσεων. Αν και οι προσεγγίσεις της συστημικής βιολογίας που περιγράφονται εδώ είναι σε νηπιακό στάδιο, έχουν ήδη συμβάλει σε ουσιαστικές αποφάσεις ανάπτυξης φαρμάκων με την επιτάχυνση της ανάπτυξης της βιολογίας που βασίζεται στις υποθέσεις , με τη μοντελοποίηση συγκεκριμένων φυσιολογικών προβλημάτων επικύρωσης στόχων ή κλινικής φυσιολογίας και παρέχοντας ταχεία ταυτοποίηση και ερμηνεία των σχετικών με τις ασθένειες των κυτάρων απαντήσεις σε επίπεδο κυτταρικού συστήματος.

Αν και αυτές οι προσεγγίσεις που ακολουθούνται σήμερα από διαφορετικά εργαστήρια και επιχειρήσεις, είναι σαφές ότι είναι συμπληρωματικές και ότι τελικά θα πρέπει να ενσωματωθούν σε μια εννοιέα ώστε η συστημική βιολογία να μπορέσει να αξιοποιήσει τις δυνατότητές της. Μια αναλογία μπορεί να γίνει με το πρόγραμμα του γονιδιώματος, στο οποίο πολλαπλές ατομικές προσπάθειες συνέβαλαν στις τεχνολογικές και πληροφορικές προσεγγίσεις που τελικά επέτρεψαν μια συντονισμένη επιστημονική ώθηση στην αλληλουχία του γονιδιώματος. Ωστόσο, ενώ η γραμμική απόδοση του γονιδιοματικού έργου ήταν εύκολα τυποποιήσημη και αρχειοθετήσιμη, η πολυδιάστατη και πολυπαραγοντική φύση της βιολογικής λειτουργίας και των μελετών της κυτταρικής βιολογίας αποτελούν μια εξαιρετική πληροφορική, και κοινωνική πρόκληση, δεδομένου ότι η τυποποίηση του πειραματικού σχεδιασμού και των δεδομένων είναι απαραίτητη πριν από τη στιγμή που μπορεί να γίνει εφικτή μια «μεγάλη επιστημονική προσέγγιση »στη συστημική βιολογία.

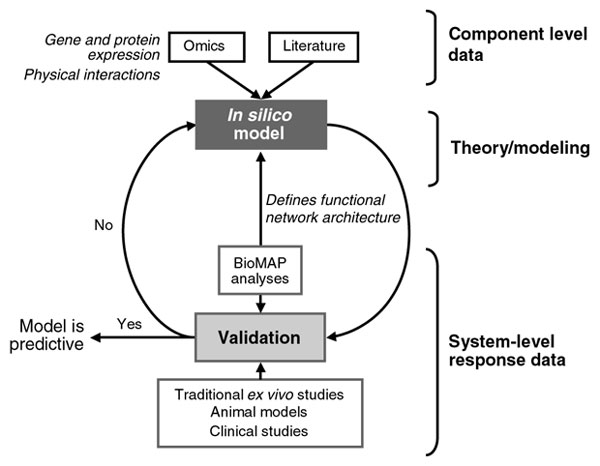
**ΠΑΡΑΡΤΙΜΑ 1**

**Εικόνα 1 - Προσεγγίσεις της συστημικής βιολογίας στην φαρμακευτική βιομηχανία.**



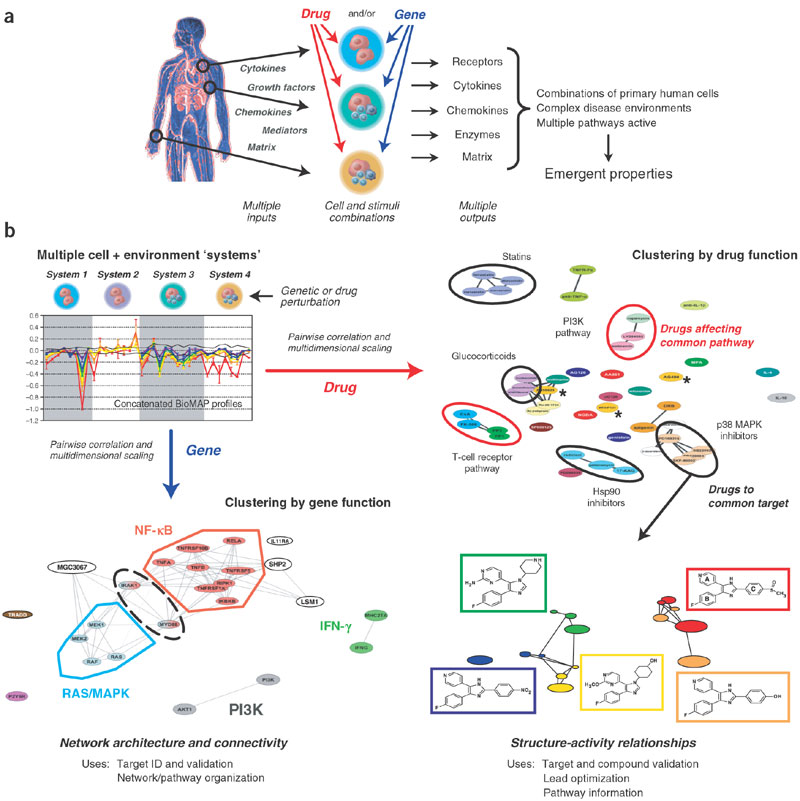
Omics (η προσέγγιση bottom-up) εστιάζεi στον εντοπισμό και την παγκόσμια μέτρηση των μοριακών συστατικών. H mοντελοποίηση (η προσέγγιση top-down) προσπαθεί να σχηματίσει ολοκληρωμένα (σε κλίμακες) μοντέλα της ανθρώπινης φυσιολογίας νόσου, αν και με τις σημερινές τεχνολογίες, τέτοια μοντελοποίηση εστιάζει σε συγκεκριμένες ερωτήσεις σχετικές με συγκεκριμένες κλίμακες, π.χ., σε επίπεδα μονοπατιών ή οργάνων. Μια ενδιάμεση προσέγγιση, με τη δυνατότητα γεφύρωσης των δύο, είναι να παράγουν προφίλ προφίλ δεδομένων (π.χ. βιολογικά πολυπλεκτικά προφίλ δραστηριοτήτων ή δεδομένων του BioMAP) από υψηλής απόδοσης αναλύσεις έχουν σχεδιαστεί για να ενσωματώσουν τη βιολογική πολυπλοκότητα σε πολλαπλά επίπεδα: ενεργή αλληλεπίδραση πολλαπλών μονοπατιών, πολλά είδη κυτάρων επικοινωνούν μεταξύ τους και πολλαπλά διαφορετικά περιβάλλοντα. Μια τέτοια σύνθετη προσέγγιση των κυτταρικών συστημάτων αντιμετωπίζει την ανάγκη για δεδομένα σχετικά με τις αποκρίσεις των κυττάρων σε φυσιολογικές διεγέρσεις και σε φαρμακευτικούς παράγοντες ως βοήθημα για μοντελιστές, και επίσης ως μια πρακτική προσέγγιση για συστήματα βιολογίας στο δικτύου της κυτταρικής σηματοδότησης και στις κλίμακες αλληλεπίδραση κυττάρου-κυττάρου.

**Εικόνα 2 - Κύκλος ανάπτυξη ολοκληρωμένων, in silico μοντέλων που χρησιμοποιούν συστατικά από τα δεδομένα των αποκρίσεων του συστήματος και των επιπέδων.**



Ολοκληρωμένα μοντέλα μιας νόσου μπορεί να παράγονται χρησιμοποιώντας δεδομένα από τη βιβλιογραφία, καθώς και το συνόλο δεδομένων της πρωτεϊνικής έκφρασης και αλληλεπίδρασης, δυνητικά ενημερωμένα από προβλέψεις της λειτουργικής οργάνωσης του κυταρικού δικτύου και των κυτταρικών αποκρίσεων που βασίζονται κατά προτίμιση στους πολύπλοκους ανθρώπινους κυτταρικούς προσδιορισμούς (π.χ. βλ. εικόνα 3) . Τα επαναληπτικά μοντέλα δοκιμάζονται και βελτιώνονται με τη συνεχή σύγκριση των προβλέψεων με συστήματα (κυττάρου, ιστού ή οργανισμού) αποκρίσεις επιπέδου μετρώνται πειραματικά μέσω παραδοσιακών ανιχνεύσεων ή από προφίλ που δημιουργούνται από πολύπλοκα, ενεργοποιημένα ανθρώπινα μίγματα κυττάρων κάτω από ένα σύνολο διαφορετικών περιβαλλοντικών συνθηκών. Το περιεχόμενο των δεδομένων σε επίπεδο omics μπορεί να προσφέρει μια σκαλωσιά, περιορίζοντας έτσι το εύρος των πιθανών μοντέλων σε μοριακό επίπεδο.

**Εικόνα 3 - Αξιοποίηση της πολυπλοκότητας των συστημάτων κυτταρικής βιολογίας για την ανακάλυψη φαρμάκων: βιολογικά πολυπλεκτικά προφίλ δραστηριοτήτων ( του BioMAP) εφαρμόζονται σε λειτουργίες των γονιδίων, στην αρχιτεκτονική του δικτύου και στις σχέσεις δραστικότητας του φαρμάκου**



α) Τα πρωτεύοντα κύτταρα (π.χ., ενδοθηλιακά κύτταρα και / ή λεμφοκύτταρα αίματος) συνδυάζονται και εκτήθονται σε ερεθίσματα (π.χ., κυτοκίνες, αυξητικούς παράγοντες ή χημικούς διαμεσολαβητές) σε συνδυασμούς που σχετίζονται με τη βιολογία της νόσου που μας ενδιαφέρει (π.χ. φλεγμονή). Ενδείξεις που χρησιμοποιούνται για τη μέτρηση αποκρίσεων του συστήματος μπορεί να είναι πρωτεΐνες, ενεργοποιημένες καταστάσεις πρωτεϊνών, γονίδια , άλλα κυτταρικά συστατικά ή ιδιότητες που επιλέγονται λόγο της σχέσης τους με τη νόσο (π.χ., κυτοκίνες, αυξητικοί παράγοντες, υποδοχείς προσκόλλησης, που είναι οι τελικοί μεσολαβητές της κυτταρική επικοινωνίας και λειτουργίας στη νόσο) και για την ανταπόκριση σε περιβαλλοντικές και φαρμακολογικές εισόδους (περιεχόμενο πληροφοριών).Οι διαταραχές των παράλληλων συστημάτων καθορίζουν τα βιολογικά προφίλ δραστηριοτήτων να ανακρίνεις φάρμακα ή τα γονίδια. Ο συνδυασμός των πολλαπλών κυτταρικών τύπων και η ενεργοποίηση πολλαπλών οδούς αποσπά την πολύπλοκη ρύθμιση του δικτύου και τις αναδυόμενες ιδιότητες που ενισχύουν την ευαισθησία και την ικανότητα των συστημάτων να διακρίνουν μοναδικά αποτελέσματα φαρμάκων και γονιδίων.

β) Αρκετά πολύπλοκα ανθρώπινα κυταρικά συστήματα ( κύτταρα ή συνδυασμοί κυττάρων σε συναφή με τη νόσο περιβάλλοντα) ανακρίθηκαν με τα γονίδια (μέσω της υπερέκφρασης ή του siRNA) ή φάρμακα προσδιορίζουν το ενδιαφέρον και τις επιπτώσεις στα επίπεδα των επιλεγμένων αναγνώσεων των πρωτεϊνών, δημιουργώντας ένα προφίλ που χρησιμεύει ως μια υπογραφή της λειτουργίας του δοκιμαστικού παράγοντα . Στατιστικά μέτρα των προφίλ ομοιότητας (δηλ., αν συγκεκριμένοι παράγοντες προκαλούν την ίδια πολυσυστημική απόκριση ) μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε κάποιο γονιδιακό σύμπλεγμα ή σε φάρμακα , και να δημιουργήσουν γραφικές αναπαραστάσεις των μεταξύ τους λειτουργικών σχέσεων. Ως παραδείγματα, η ομαδοποίηση των προφίλ που προκαλούναι από την υπερέκφραση του γονιδίου (κάτω αριστερά) αποκαλύπτει βασικές σχέσεις (π.χ., Ras / ΜΑΡΚ, φωσφατιδυλο ινοσιτόλη 3-κινάση (ΡΙ3Κ), ιντερφερόνη-gama (ΙΡΝ-gama), και NF-kappaΒ-συνδεδεμένες συστάδες ) καθώς και - αλληλεπιδράσεις στα δίκτυα σημάτων που ελέγχουν τις ενδοθηλιακές κυτταρικές αποκρίσεις στο πλαίσιο των διαφόρων φλεγμονωδών κυτοκινών. Η ομαδοποίηση των επαγόμενων από τα φάρμακα προφίλ των συστημάτων των φλεγμονωδών μοντέλων (που περιλαμβάνει ενεργοποιημένους συνδυασμούς ενδοθηλιακών κυττάρων και μονοπυρηνικών περιφεριακών κυττάρων του αίματος) ανιχνεύει και διακρίνει τις δραστηριότητες των περισσότερων γνωστών ρυθμιστών της φλεγμονής, καθώς και μια τεράστια ποικιλία από άλλους φαρμακευτικούς στόχους και μονοπάτια όπως για παράδειγμα τα γλυκοκορτικοειδή, ανταγωνιστές κυτοκίνης, αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, καλσινευρίνη, αφυδρογονάση της μονοφωσφορικής ινοσίνης, phophodiesterases, υποδοχείς πυρηνικής ορμόνης, φωσφατιδυλο ινοσιτόλη 3 κινάσες, πρωτείνη θερμικού σοκ 90, κινάση της καζεΐνης 2, janus-ενεργοποιημένες κινάσες, και p38 ΜΑΡΚ μεταξύ άλλων (όπως φαίνεται πάνω δεξιά, τα φάρμακα είναι χρωματισμένα με μηχανιστική κατηγοριοποίηση). Τα φάρμακα που προορίζονται συγκεκριμένα για έναν κοινό στόχο (είναι κυκλωμένα στο μαύρο) ή για τους στόχους σε ένα κοινό μονοπάτι (κυκλωμένα σε κόκκινο κύκλο) συμπλέκονται μαζί, αλλά οι χημικές ενώσεις που έχουν διαφορετικές δραστηριότητες εκτός στόχου ανιχνεύονται άμεσα (π.χ., τα προφίλ των τριών αναστολέων JAK με γνωστές δευτερεύουσες δραστηριότητες, και οι αστερίσκοι). Η ομαδοποίηση των προφίλ δραστηριοτήτων από την επικεφαλή χημική σειρά μπορεί να ορίσει ενώσεις ειδικών σχέσεων δομής-δράσης για την κύρια βελτιστοποίηση (κάτω δεξιά, τα διαφορετικά ανάλογα έχουν χρωματική κωδικοποίηση, το μέγεθος του κύκλου αντανακλά τη συγκέντρωση). Στο παράδειγμα που παρουσιάζεται, η συσταδοποίηση BioMAP ορίζει δύο λειτουργικές κατηγορίες δραστηριοτήτων μεταξύ συσχετιζόμενων δομικών αναστολέων ρ38 ΜΑΡΚ.

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2**

**Πίνακας 1. Χρήσεις , και προκλήσεις για το μέλλον, κάθε προσέγγισης της συστημικής βιολογίας: omics, πολύπλοκα κυτταρικά συστήματα και μοντελοποίηση**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **omics** | **πολύπλοκα κυτταρικά συστήματα** | **μοντελοποίηση** |
| Γνώσεις σε επίπεδο συστήματος | +/- | + | + |
| Υπόθεση γενιάς | + | + | + |
| Έλεγχος μοντέλου | - | + | - |
| Επικύρωση/αναγνώριση στόχου | + | + | +/- |
| Επικύρωση χημικής ένωσης | +/- | + | - |
| Κυρίαρχη βελτιστοποίηση/SAR | - | + | - |
| Ένδειξη της νόσου/σχεδιαστική δοκιμή | - | +/- | + |
| Διακίνηση | αργή | γρήγορη | πολύ αργή |
| Προκλήσεις | Ποσότητα δεδομένων (κατάρα της διαστατικότητας) | Διαθεσιμότητα κυτταρικών τύπων | Ελλιπή ή λανθασμένα στοιχεία |
|  | Ποιότητα δεδομένων | Περιορισμός στη μοντελοποίηση των συστημικών επιπτώσεων | Δύσκολη επικύρωση μοντέλού |
|  | Ανάγκη για βιολογικό πλαίσιο |  |  |

Η προσέγγιση δεν μπορεί να αντιμετωπίσει το πρόβλημα( -),

Η προσέγγιση μπορεί να αντιμετωπίσει το πρόβλημα (+),

Η προσέγγιση μπορεί να αντιμετωπίσει το πρόβλημα, υπό ορισμένες προϋποθέσεις (+ / -).

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  |  |  | | --- | --- | --- | | **Προσέγγιση** | **Σύστημα** | **Σχόλιο** | | Φυσιολογία της νόσου | Καρδιά | Αναθεώρηση των ποσοτικών μοντέλων της καρδιάς από τα γονίδια στη φυσιολογία | | Φυσιολογία της νόσου | Διαβίτης | Αξιολόγηση των προσεγγίσεων μοντελοποίησης για το διαβήτη | | Φυσιολογία της νόσου | Άσθμα | Υπολογιστικά-με βάση το μαθηματικό μοντέλο του χρόνιου άσθματος προβλέπει τις αντιδράσεις των ασθενών σε διαφορετικές θεραπείες | | Φυσιολογία της νόσου | Άσθμα | Μοντέλο του χρόνιου άσθματος προβλέπει έλλειψη αποτελεσματικότητας της αναστολής του IL-5 | | Ολοκληρωμένα κυταρικά μοντέλα | Καρκίνος | Μοντέλο δικτύου που περιέχει 1.000 γονίδια / πρωτεΐνες, 3.000 εξαρτήματα προβλεπόμενων επιδράσεων συγκεκριμένων γονιδίακών knockdowns | | Ολοκληρωμένα κυταρικά μοντέλα | Καρδιοκυτταρικό | Προσέγγιση για τη σύνδεση των μονάδων (ενδιάμεσου μεταβολισμού, ηλεκτροφυσιολογίας και μηχανικών) για την ανάπτυξη υπολογιστικού μοντέλου του μυοκαρδίου | | Μοντέλα μονοπατιών | Πολλαπλό | Αναδυόμενες ιδιότητες (παρατεταμένη διάρκεια σήματος, οριακές συμπεριφορές) της σηματοδότησης σε μοντέλα δικτύου | | Μοντέλα μονοπατιών | EGFR/MAPK | Αξιολόγηση των υπολογιστικών μοντέλων της σηματοδότησης EGFR | | Μοντέλα μονοπατιών | EGFR/MAPK | Ligand ρυθμός μεταβολής της συγκέντρωσης έναντι συγγένεια σε προς τα κάτω αποτελέσματα | | Μοντέλα μονοπατιών | EGFR/MAPK | Περιγράφει εκτελέσιμα λογικά μοντέλα του δικτύου EGFR με βάση κανόνες επανεγγραφής |   **Πίνακας 2. Παραδείγματα υπολογιστικών μοντέλων που σχετίζονται με βιολογία της ανθρώπινης νόσου** |
|  |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |